

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Februar 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/14858 A2**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: G01N 33/48 WINDHAB, Norbert [DE/DE]; Haneckstrasse 36, 65719 Hofheim (DE). BRÜCHER, Christoph [DE/DE]; Jahnstrasse 27, 65843 Sulzbach (DE). KUHN, Karsten [DE/DE]; Querstrasse 29, 44139 Dortmund (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09103
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
7. August 2001 (07.08.2001) (74) Anwalt: ACKERMANN, Joachim; Postfach 11 13 26, 60048 Frankfurt (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (81) Bestimmungsstaaten (*national*): JP, US.
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (30) Angaben zur Priorität:  
100 40 289.5 17. August 2000 (17.08.2000) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): NANOGEN RECOGNOMICS GMBH [DE/DE]; Industriepark Höchst, Gebäude G 830, 65926 Frankfurt (DE). Veröffentlicht:  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- (72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): KIENLE, Stefan [DE/DE]; Am Buchwald 5, 60385 Frankfurt (DE). Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AND IDENTIFYING APPROPRIATE EFFECTORS OF TARGET MOLECULES USING SUBSTANCE LIBRARIES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG UND ERMITTLUNG GEEIGNETER EFFEKTOREN VON ZIELMOLEKÜLEN MIT SUBSTANZBIBLIOTHEKEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for the phenomenological description of target substances using described substance libraries. The invention also relates to a method for selecting the components of a combinatorial substance library for the purpose of active ingredient screening and to the described and combinatorially produced substance libraries as such.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur phänomenologischen Beschreibung von Zielsubstanzen unter Verwendung charakterisierter Substanzbibliotheken und ein Verfahren zur Auswahl von Komponenten einer kombinatorischen Substanzbibliothek für das Wirkstoffscreening sowie die charakterisierten und kombinatorisch erzeugten Substanzbibliotheken selbst.

WO 02/14858 A2

## Beschreibung

Verfahren zur Herstellung und Ermittlung geeigneter Effektoren von Zielmolekülen mit Substanzbibliotheken

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur phänomenologischen Beschreibung von Zielsubstanzen unter Verwendung charakterisierter Substanzbibliotheken und ein Verfahren zur Auswahl von Komponenten einer kombinatorischen Substanzbibliothek für das Wirkstoffscreening sowie die charakterisierten und kombinatorisch erzeugten Substanzbibliotheken selbst.

Die Suche nach therapeutisch oder diagnostisch aktiven Wirkstoffen beginnt im allgemeinen mit der Identifizierung und Validierung geeigneter Target-Substanzen. Die Untersuchung solcher biologischen Targets im Hinblick auf potentiell pharmakologisch wirksame Substanzen gestaltet sich häufig als sehr schwierig.

Auf die Identifizierung eines geeigneten Targets folgt häufig, gemäß bekannter Methoden aus dem Stand der Technik, die gezielte, gegebenenfalls kombinatorische, Synthese von Einzelverbindungen oder Verbindungsbibliotheken [L. Van Hijfte, G. Marciniak, N. Froloff, J. Chromatogr. B 1999, 725, 3-15], die in *in vitro* oder *in vivo* Assays auf ihre biologische Aktivität gegen das Target untersucht werden.

Die synthetisch erzeugten Testsubstanzen werden so ausgewählt, daß ihre physikochemischen Eigenschaften, wie z. B. der Lipophilizitätsparameter  $\log P$ , die Säurekonstante  $pK_a$  oder die Löslichkeit  $L$ , einen möglichst großen Eigenschaftsraum homogen abdecken [H. Matter, J. Med. Chem. 1997, 40, 1219-1229]. Aus dieser möglichst diversen, und damit entweder lückenhaften oder äußerst umfangreichen, Bibliothek von Verbindungen wird dann eine kleinere Gruppe von potentiell aktiven Substanzen durch biologisches Screening, oft durch einfache Bindungsassays, ausgewählt.

Ausgehend von den spezifischen physikochemischen Eigenschaften dieser potentiell aktiven Substanzen werden dann wiederum definierte Verbindungsbibliotheken mit eingeschränkter Diversität synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität gegen das Target untersucht. Daraus resultieren eine oder mehrere Leitstrukturen, die in weiteren *in vitro* und *in vivo* Assays validiert werden.

Zum Schluß werden die aktiven Substanzen auf ihre ADMET-Eigenschaften (ADMET steht für Absorbierbarkeit (A), Verteilbarkeit (D), Abbaubarkeit (M), Ausscheidbarkeit (E) und Toxizität für Organismen oder Zellverbände) untersucht werden bevor die Substanzen in die klinische Untersuchungsphase übergehen.

Ein solches, auf dem „Try and Error“-Prinzip basierendes Verfahren ist entsprechend aufwendig und kostenintensiv in seiner Durchführung. Insbesondere sind eine große Anzahl von Einzelversuchen durchzuführen, um geeignete Bindungspartner des Targets zu identifizieren. Erst zu einem sehr späten Zeitpunkt der Entwicklungsphase kann eine weitere Optimierung der biologisch aktiven Substanzen erfolgen, deren Erfolg häufig für die Einsetzbarkeit, z. B. als pharmakologischer Wirkstoff, entscheidend ist.

Die Handhabung und Bewertung einer größeren Anzahl von zu testenden Substanzen bietet das Hochdurchsatzscreening. Beim biologischen Hochdurchsatzscreening von kombinatorischen Verbindungsbibliotheken an fester Phase, die z. B. nach dem split-couple-recombine Verfahren hergestellt wurden, können aktive Substanzen entweder durch direkte Analyse der immobilisierten Substanz oder durch Codierung der Festphasenkügelchen während der Synthese und Auslesen des Codes aktiver Kügelchen identifiziert werden. Das biologische Hochdurchsatzscreening von kombinatorischen Verbindungsbibliotheken in Lösung erfordert allerdings eine mehrstufige Dekonvolution und eine aufwendige Synthese immer definierterer Subbibliotheken. Häufig werden auch Einzelverbindungen hochparallel und automatisiert hergestellt und als Einzelverbindungen dem Hochdurchsatzscreening zugeführt, um aktive Substanzen direkt identifizieren zu können [D. L. Venton, C. P. Woodbury, Chemom. Intell. Lab. Syst. 1999, 48, 131-150].

Die Unterscheidung zwischen potentiell aktiven Komponenten der Testverbindungen, die weiter bearbeitet werden, und nicht aktiven Komponenten muß dabei häufig willkürlich getroffen werden [G. W. Caldwell, Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2000, 3, 30-41]. Oft werden die biologisch aktivsten 30% der Komponenten einer Verbindungsbibliothek oder subjektiv wirkstoffähnliche Komponenten, bezüglich molekularem Grundgerüst und den funktionellen Seitenketten, ausgewählt [B. Ladd, Mod. Drug Discovery 2000, 1, 46-52].

Aus diesen Gründen wird versucht neben den „Try and Error“- Methoden Verfahren zum rationalen Wirkstoffdesign zu entwickeln. Zu nennen sind hier vor allem das Molecular Modelling und die SAR-Analyse [A. Ajay, W. P. Walters, M. A. Murcko, J. Med. Chem. 1998, 41, 3314-3324; E. Hodgkin, K. Andrews-Cramer, Mod. Drug Discovery 2000, 3, 55-60]. Eine Vielzahl von Computerprogrammen sind heutzutage dafür erhältlich [W. A. Warr, J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1997, 37, 134-140]. Mit Hilfe der rein rationalen Methoden zum zielgerichteten Design biologisch aktiver Substanzen konnten bisher allerdings nur wenige Wirkstoffe entwickelt werden, sie haben sich in der Praxis bisher nicht bewährt. Weiterhin muß für ein rationales Wirkstoffdesign das Target sehr gut charakterisiert, häufig muß sogar die dreidimensionale Struktur des Targets bekannt sein.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde ein zielgerichtetes Verfahren zur Entwicklung von biologisch und/oder chemisch aktiven Substanzen zur Verfügung zu stellen, ohne auf ein rationales Moleküldesign zurückgreifen zu müssen.

Dazu wird eine erfindungsgemäße charakterisierte Bibliothek enthaltend eine große Anzahl von potentiell bindungsaktiven Substanzen verwendet. Als potentiell bindungsaktive Substanzen im Sinne dieser Erfindung werden Moleküle verstanden die mit anderen Verbindungen, insbesondere mit Nukleinsäuren, Proteinen oder Peptiden, in Wechselwirkung treten können. Dazu zählen z. B. niedermolekulare Stoffe, wie Carbonsäuren, Amine, Ester, Aldehyde, Ketone, Acetale und Heterocyclen, wie Alkaloide, und Lipide, Saccharide, Steroide sowie andere

Naturstoffe, es können aber auch Peptide und Proteine, wie Antikörper oder Peptoide sowie deren Homo- oder Heterodimere bzw. –multimere oder bekannte Agonisten und Antagonisten von Proteinen verwendet werden.

Zusätzlich wird die Bibliothek durch eine Auswahl von potentiell bindungsaktiven Substanzen ergänzt, die vorgegebene physikochemische Eigenschaften, wie z. B. Größe, Lipophilizität oder Polarität möglichst homogen, über einen weiten Eigenschaftsbereich, abdecken. Eine geeignete Auswahl kann z. B. anhand (J. M. Blaney, E. J. Martin, Current Opinion in Chemical Biology 1997, 1, 54-59; H. Matter, J. Med. Chem. 1997, 40, 1219-1229) erfolgen.

Die Bibliothek aus potentiell bindungsaktiven Substanzen wird mit Testsubstanzen charakterisiert und damit charakterisiert. Als Testsubstanz kommen alle bekannten Proteine, Polypeptide oder Nukleinsäuren in Frage, von denen die Struktur mindestens eines Agonisten oder eines Antagonisten bekannt ist. Bevorzugte Testsubstanzen sind bereits gut charakterisierte Nukleinsäuren, Proteine und Peptide, wie z. B. Rezeptoren, Antikörper, Enzyme, Transkriptionsfaktoren, Ionenkanäle oder auch codierende oder genregulatorische DNA-Sequenzen, wie Promotoren oder Operatoren. Besonders bevorzugte Testsubstanzen sind alle Verbindungen, die dem Fachmann als therapeutische Targets bekannt sind.

Die Charakterisierung der Bibliothek erfolgt über die Bestimmung der Bindungsmuster der Testsubstanzen mit den bindungsaktiven Substanzen der Bibliothek. Die Kontaktierung kann entweder in homogen in Lösung oder heterogen mit an fester Phase immobilisierter Testsubstanz erfolgen.

Beim homogenen Assay werden die Testsubstanz und die zu charakterisierende Bibliothek, jeweils in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und in Wechselwirkung gebracht. Vorteilhaft ist es unter definierten Bedingungen, wie z. B. einer genau definierten Konzentration der Testsubstanz und der potentiell bindungsaktiven Substanzen oder z. B. der reproduzierbaren Verwendung physiologischer Lösungsbedingungen, zu arbeiten. Anschließend werden Proben aus der Lösung

entnommen und das statische Bindungsmuster der Testsubstanz über die Abnahme der Konzentration der bindungsaktiven Substanzen aus der Bibliothek z. B. mittels Elektrospray-Ionisierungs Massenspektrometrie (ESI-MS), Nanospray-ESI-MS, Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Massenspektrometrie (MALDI) oder Time of Flight Sekundärionen-Massenspektrometrie (TOF-SIMS) bestimmt. Vor einer massenspektrometrischen Bestimmung des Bindungsmuster ist eine chromatographische Trennung der entnommenen Probe möglich, die Probe kann allerdings auch direkt massenspektrometrisch untersucht werden.

Vorzugsweise findet die Kontaktierung in homogener Lösung in einer Dialyseeinheit statt. Zu Beginn liegen alle potentiell bindungsaktiven Substanzen der zu charakterisierenden Bibliothek in definierter Ausgangskonzentration, die vorzugsweise weit über der Konzentration der Testsubstanz liegen, vor. Somit binden vorrangig nur die bindungsaktivsten Substanzen der Bibliothek während die weniger aktiven Komponenten in dieser kompetitiven Situation keine Bindung eingehen. Im Laufe der Dialyse können nach definierten Zeitintervallen Proben entnommen und die Intensitäten der Massensignale der einzelnen Komponenten der Bibliothek mit ESI-MS, Nanospray-ESI-MS, MALDI oder TOF-SIMS zeitaufgelöst bestimmt werden. Die Proben können entweder ohne weitere Aufreinigung oder nach vorzugsweise chromatographischer Aufreinigung untersucht werden.

Das Trennen einer bindungsaktiven Komponente der zu charakterisierenden Bibliothek und der Testsubstanz kann entweder im Spektrometer oder vorzugsweise online chromatographisch erfolgen. Unterschreitet die Konzentration der Bibliothek bei fortschreitender Dialyse einen bestimmten Wert, entsteht eine nicht-kompetitive Situation, bei der auch weniger aktive Substanzen binden können. Dieser zeitlich-dynamische Versuchsablauf liefert zusätzliche Informationen aufgrund des erzeugten Konzentrationsgradienten bezüglich der potentiell bindungsaktiven Substanzen im zeitlichen Verlauf der Messung.

Beim nicht-homogenen Assay werden Testsubstanzen an eine feste Phase wie z. B. magnetische Polymerkügelchen gebunden. Die zu charakterisierende Bibliothek wird in definierten, unterschiedlichen Konzentrationen zu der immobilisierten Testsubstanz gegeben, so daß nicht-kompetitive als auch kompetitive Systeme entstehen. Nach Abtrennen der festen Phase mit den gebundenen aktiven Komponenten der Bibliothek werden entweder die in der Lösung verbliebenen Komponenten der MSL oder die gebundenen Komponenten nach Elution von der festen Phase mit massenspektrometrischen Methoden bestimmt.

Durch das wiederholte bestimmen des statischen oder des zeitlich-dynamisch Bindungsmusters der bindungsaktiven Substanzen aus der Bibliothek mit unterschiedlichen Testsubstanzen kann die Bibliothek charakterisiert werden, d. h. im Sinne dieser Erfindung charakterisiert werden. Je mehr Testsubstanzen zum Training der Bibliothek herangezogen werden desto besser ist das Bindungsverhalten der Bibliothek charakterisiert.

Die Auswahl der Testsubstanz kann problemorientiert erfolgen, so sind bevorzugte Testsubstanzen gut charakterisierte native oder artifizielle Proteine wenn mit dieser Bibliothek proteinische Zielsubstanzen untersucht werden sollen.

Als mathematisches Werkzeug zur Analyse dieser Daten wird die Mustererkennung, speziell die Clusteranalyse, eingesetzt (K. Backhaus, B. Erichson, W. Plinke, R. Wieber, Multivariate Analysemethoden, 9. Auflage, 2000, Springer Verlag; D. T. Stanton, T. W. Morris, S. Roychoudhury, C. N. Parker, J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1999, 39, 21-27; P. C. Jurs, Science 1986, 232, 1219-1224). Wird eine charakterisierte Bibliothek aus  $n$  potentiell bindungsaktiven Komponenten mit  $m$  Testsubstanzen charakterisiert, dann kann jeder Testsubstanz ein definierter Punkt in einem  $n$ -dimensionalen Raum, der von den  $n$  Komponenten aufgespannt wird, zugeordnet werden.

Die ausgewählten Testsubstanzen decken im Idealfall den gesamten aufgespannten n-dimensionale Raum der die Komponenten der charakterisierten Bibliothek repräsentiert punktuell ab.

Wird eine Zielsubstanz einer erfindungsgemäßen charakterisierten Bibliothek ausgesetzt kann deren Bindungsmuster analog zu den für die Testsubstanzen beschriebenen Verfahren bestimmt werden. Das ermittelte Bindungsmuster beschreibt die Zielsubstanz dabei phänomenologisch. Sind z. B. lipophile Regionen in der Zielsubstanz vorhanden binden entsprechende bindungsaktive Substanzen aus der charakterisierten Bibliothek, sind polare Regionen zugänglich werden polare Substanzen aus der Bibliothek gebunden. Durch das ermittelte Bindungsmuster kann der Zielsubstanz ein spezifischer Punkt im n-dimensionalen Raum, der durch die einzelnen Komponenten aufgespannt wird, zugeordnet werden.

Chemischen Zielsubstanzen bzw. Testsubstanzen mit ähnlichem Bindungsverhalten werden im bibliotheksspezifischen n-dimensionalen Raum nahe beieinander liegende Punkte zugeordnet.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur phänomenologischen Beschreibung von Zielsubstanzen unter Verwendung einer erfindungsgemäßen charakterisierten Bibliothek aus potentiell bindungsaktiven Substanzen, bei dem die mit den zu untersuchende Zielverbindung in Wechselwirkung mit der charakterisierten Bibliothek gebracht wird und anschließend das durch die spezifischen Wechselwirkungen erzeugte Bindungsmuster der Zielsubstanz bestimmt wird. Aufgrund des ermittelten Bindungsmusters wird nach dem oben beschriebenen Verfahren der Zielsubstanz ein Punkt im n-dimensionalen Raum der charakterisierten Bibliothek zugeordnet, der das Bindungsverhalten der Zielsubstanz wiedergibt. Nun können die Testsubstanzen ermittelt werden die durch benachbarte Punkte im n-dimensionalen Raum der charakterisierten Bibliothek repräsentiert werden und aufgrund dessen ein ähnliches Bindungsverhalten zeigen. Aus den bekannten Agonisten bzw. Antagonisten der Testsubstanzen können dann physikochemische Deskriptoren identifiziert werden, die für eine spezifische Bindung mit der untersuchten Zielsubstanz förderlich sind.

Ein großer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist es, daß eine neu identifizierte Zielstruktur, für die weder Agonisten, Antagonisten oder sonstige Bindungspartner bekannt sein müsse, mit einer Gruppe von Testsubstanzen korreliert werden kann, die strukturell ähnliche Merkmale und/oder physikochemisch ähnliche Eigenschaften besitzen. Das bedeutet umgekehrt, daß ausgehend von den strukturellen Merkmalen und physikochemischen Eigenschaften der bekannten Agonisten, Antagonisten und Nichtbindern der ähnlichen Testsubstanzen Rückschlüsse auf die physikochemischen und strukturellen Voraussetzungen potentieller Agonisten und Antagonisten der untersuchten Zielstruktur gezogen werden können. Auf der Grundlage der gewonnenen Informationen kann eine gezielte Auswahl von Verbindungen vorgenommen werden die auf eine spezifische Wechselwirkung mit der zu untersuchenden Zielsubstanz untersucht werden können. Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird folglich, im Gegensatz zum „Try and Error“ – Prinzip, die zielgerichtete Auswahl von physikochemischen Deskriptoren ermöglicht, die bei der Suche nach aktiven Substanzen (Effektoren) zu einer unbekannten Zielsubstanz eingesetzt werden können, ohne daß auf ein rationales Moleküldesign zurückgegriffen werden muß.

Interessante Zielsubstanzen sind vor allem Proteine, die dem Auftreten bestimmter Krankheiten zugeordnet werden können, dabei ist unerheblich, ob ihre dreidimensionale Struktur bekannt bzw. deren biochemisches Verhalten aufgeklärt ist.

Weitere interessante Zielstrukturen sind genregulatorisch aktive DNA-Sequenzen, wie z. B. Promotoren oder Operatoren.

Die nach dem oben beschriebenen Verfahren identifizierten Deskriptoren können z. B. zur Herstellung einer kombinatorisch-synthetisch erzeugten Bank (J. M. Blaney, E. J. Martin, Current Opinion in Chemical Biology 1997, 1, 54-59) aus potentiellen Effektoren verwendet werden. Bei der Erzeugung einer solchen Bibliothek können weitere Deskriptoren berücksichtigt werden, die bekannte chemisch-physikalische

Eigenschaften besitzen, so z. B. Strukturelemente die die Membrangängigkeit von Wirkstoffen fördern, oder Strukturelemente, die die biologische oder physiologische Abbaubarkeit oder Ausscheidbarkeit verbessern (P. J. Sinko, Current Opinion in Drug Discovery & Development 1999,2 42-48).

Ein Effektor im Sinne dieser Erfindung ist eine biologisch oder chemisch aktive Substanz, die mit der zu untersuchenden Zielsubstanz spezifisch in Wechselwirkung tritt und deren Funktion beeinflusst. Effektoren sind z. B. Inhibitoren, Aktivatoren oder Induktoren von Enzymen, Coenzymen Transkriptionsfaktoren oder Repressoren.

Somit ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung die Verwendung von Deskriptoren, die unter Einsatz einer erfindungsgemäßen charakterisierten Bibliothek ermittelt wurden, für die Herstellung einer Bibliothek aus potentiellen Effektoren, sowie die zielgerichtet erzeugten Bibliotheken zur Identifizierung von geeigneten Effektoren der zu untersuchenden Zielsubstanz.

Geeignete Effektoren können nun mit den dem Fachmann bekannten Methoden identifiziert werden.

**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur phänomenologischen Beschreibung von Zielmolekülen umfassend folgende Verfahrensschritte:
  - a) kontaktieren einer zu untersuchenden Zielsubstanz mit einer charakterisierten Substanzbibliothek aus potentiell bindungsaktiven Substanzen,
  - b) Ermittlung des Bindungsmusters der zu untersuchenden Zielsubstanz mit den bindungsaktiven Substanzen,
  - c) Identifizierung bekannter Testsubstanzen mit einem möglichst ähnlichen Bindungsverhalten wie das der zu untersuchenden Zielsubstanz und Ermittlung der bekannten Agonisten und/oder Antagonisten dieser Testsubstanzen.
2. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß Bibliothek mit Proteinen, Peptiden oder mit Nukleinsäuren als Testsubstanzen charakterisiert wurde.
3. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß die Ermittlung des Bindungsmusters massenspektrometrisch erfolgt.
4. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß der Vergleich des Bindungsverhaltens von Ziel- und Testsubstanz über eine Mustererkennung und einer mathematischen Auswertung nach der Clusteranalyse erfolgt.
5. Substanzbibliothek enthaltend potentiell bindungsaktive Substanzen dadurch gekennzeichnet, daß die Bibliothek mit Testverbindungen charakterisiert ist.
6. Substanzbibliothek enthaltend potentiell bindungsaktive Substanzen dadurch gekennzeichnet, daß Substanzen enthalten sind, die bekannte therapeutische Targets binden.

7. Substanzbibliothek nach Anspruch 5 oder 6 dadurch gekennzeichnet, daß die potentiell bindungsaktiven Substanzen Carbonsäuren, Amine, Ester, Aldehyde, Ketone, Acetale und Heterocyclen, wie Alkaloide, und Lipide, Saccharide, Steroide sowie andere Naturstoffe, aber auch Peptide und Proteine, wie Antikörper oder Peptidoide sowie deren Homo- oder Heterodimere bzw. – multimeren oder deren Agonisten und Antagonisten sind.
8. Substanzbibliothek nach einem der Ansprüche 5 bis 7 dadurch gekennzeichnet, daß die potentiell bindungsaktiven Substanzen vorgegebene physikochemische Eigenschaften über einen weiten Eigenschaftsbereich abdecken.
9. Verwendung einer charakterisierten Substanzbibliothek gemäß den Ansprüchen 5 bis 8 zur Vorauswahl von Deskriptoren als Grundlage für den Aufbau von Bibliotheken aus potentiellen Effektoren.
10. Verwendung des Verfahrens gemäß der Ansprüche 1 bis 4 zur zielgerichteten Vorauswahl von Deskriptoren als Grundlage für den Aufbau von Bibliotheken aus potentiellen Effektoren.
11. Substanzbibliothek erhältlich aus Deskriptoren ermittelt nach einem Verfahren gemäß einem Ansprüche 1 bis 4 mittels kombinatorischer Synthese.
12. Substanzbibliothek nach Anspruch 11 dadurch gekennzeichnet, daß die mittels kombinatorischer Synthese erzeugten Verbindungen durch Deskriptoren variiert sind.
13. Verfahren zur Auffindung geeigneter Effektoren für eine zu untersuchende Zielsubstanz umfassend folgende Verfahrensschritte:
  - a) generieren einer Bibliothek gemäß der Ansprüche 10 bis 12 aus potentiellen Effektoren enthaltend Strukturmerkmale von Agonisten und/oder Antagonisten ermittelt gemäß einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4,

- b) kontaktieren der zu untersuchenden Zielsubstanz mit dieser Bibliothek und
  - c) Identifizierung von Bindungspartnern der zu untersuchenden Zielsubstanz.
14. Verfahren nach Anspruch 10 dadurch gekennzeichnet, daß die Bindungspartner anschließend auf ihre Effektoreigenschaften getestet werden.